



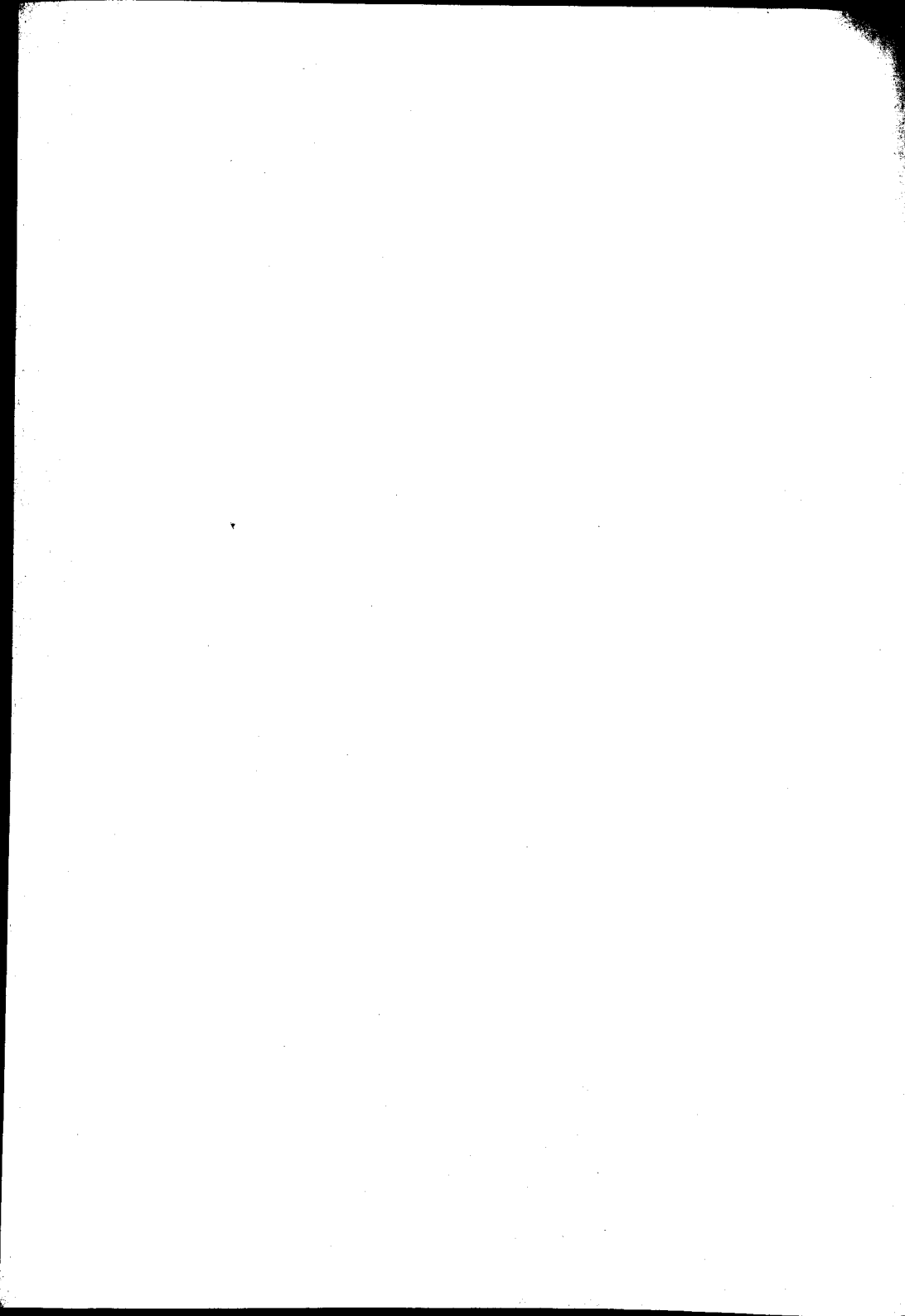
FRANCO SCANGA

Lo stato attuale delle conoscenze sul meccanismo d'azione dei sulfamidici

(Nota sintetica)

Da «Le Forze Sanitarie»
Anno IX, n. 23 del 15 dicembre 1940-XIX

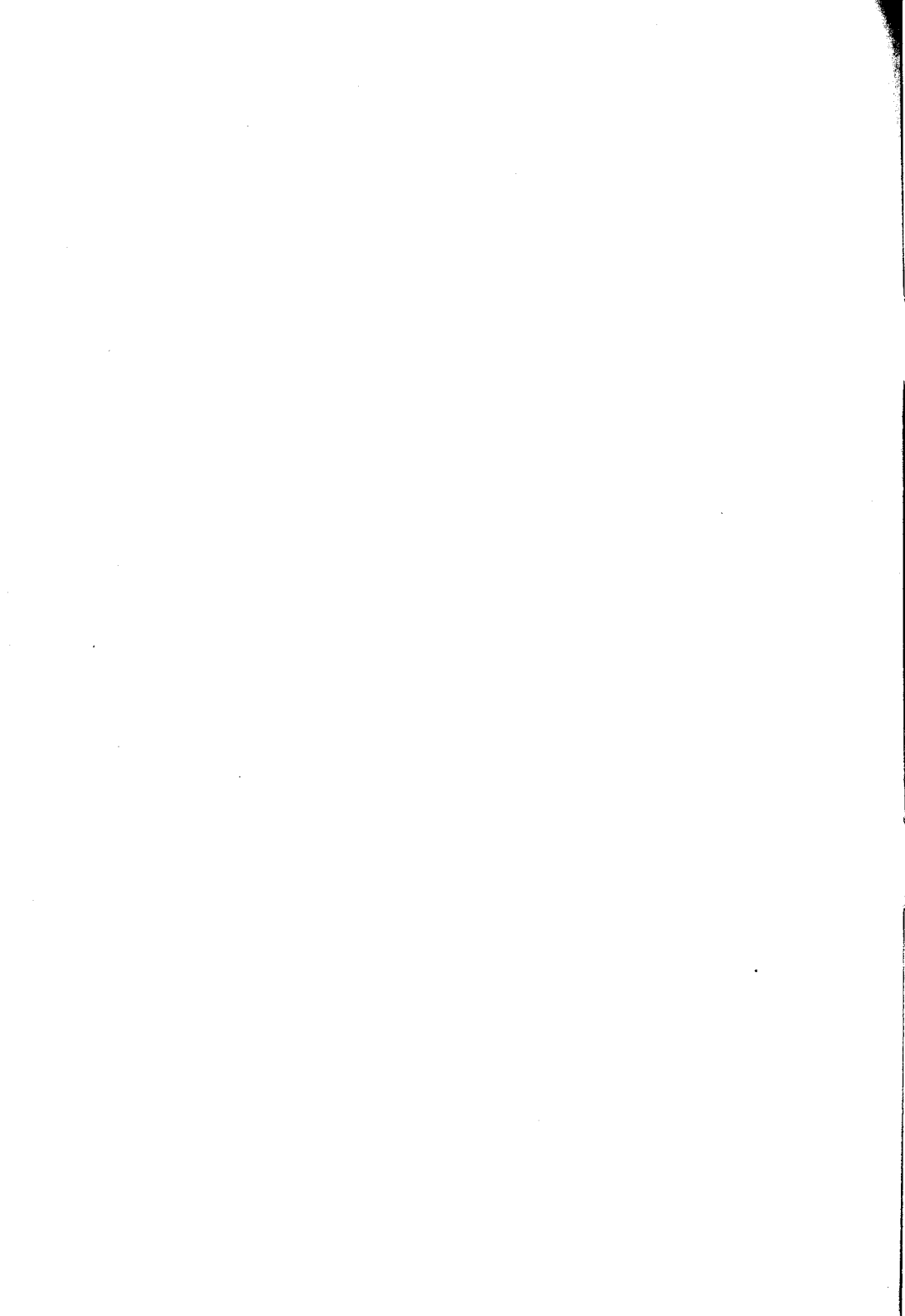




FRANCO SCANGA

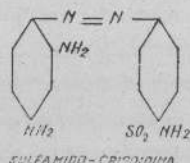
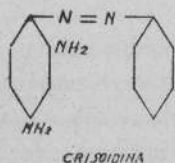
Lo stato attuale delle conoscenze
sul meccanismo d'azione dei sulfamidici
(Nota sintetica)

*Da «Le Forze Sanitarie»
Anno IX, n. 23 del 15 dicembre 1940-XIX*



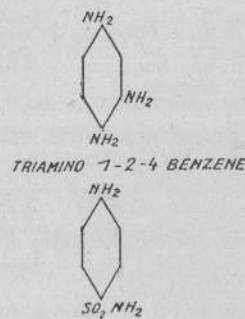
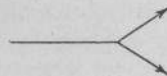
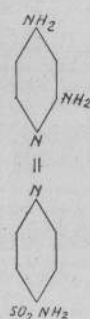
Da quando per la prima volta nel 1935 DOMAGK rivelò l'azione antistreptococcica della sulfamido-crisoidina (Prontosil rosso), un gran numero di ricercatori si preoccupò di determinare quale fosse effettivamente il meccanismo che presiede alla guarigione delle infezioni batteriche per mezzo di questa sostanza. Nella sua prima comunicazione DOMAGK (1) faceva notare che la sulfamido-crisoidina, mentre era capace di proteggere il topino contro l'inoculazione endoperitoneale di 10.000 dmm. di streptococco virulento, si dimostrava invece del tutto inefficace verso gli stessi germi, quando veniva messa in contatto con essi nei tubi da saggio. Inoltre DOMAGK constatava che i risultati terapeutici che si ottenevano non erano sempre regolari, come ci si aspetterebbe da un chemioterapico nel senso stretto della parola: animali di una stessa razza e di una stessa serie, inoculati tutti con la stessa quantità di streptococchi di un'unica cultura e protetti con la sulfamido-crisoidina nella identica maniera, si comportavano in maniera differente, poichè alcuni morivano subito, altri un po' dopo i controlli e la maggior parte sopravviveva.

Per spiegare questa discordanza tra l'attività *in vivo*, irregolare e incostante, e l'assenza di ogni efficacia *in vitro*, bisognava logicamente pensare che la sulfamido-crisoidina si trasformasse, forse dopo il suo assorbimento nell'organismo, in un derivato direttamente attivo sui germi. Ora se si esamina dal punto di vista chimico la composizione del preparato in questione, si constata che trattasi di un derivato semplice della crisoidina, colorante già noto ma privo per se stesso di un'azione curativa apprezzabile. L'aggiunta invece del gruppo sulfamidico $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ faceva acquistare alla crisoidina una spiccatissima azione antimicrobica.



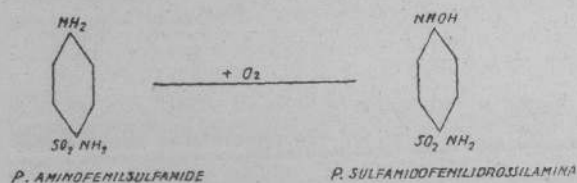
Come si vede dalla formula di struttura, si possono in essa sostanzialmente distinguere due nuclei fondamentali: nucleo fenilico e nucleo sulfonamidico. Ora l'azione antistreptococcica del preparato è dovuta a tutta la molecola per intero o ad uno soltanto dei suoi nuclei? FOURNEAU, TRÉFOUËL, NITTI e BOVET (2), (3), (4), sperimentando con diverse modifiche apportate ad entrambi i nuclei trovarono che mentre l'abolizione stessa della componente colorante azoica (n. fenilico) non portava alcun cambiamento sostanziale all'attività antistreptococcica del medicamento, le variazioni portate alla struttura del n. sulfamidico modificavano notevolmente tutta l'attività battericida del preparato. Veniva così dimostrato che l'azione antimicrobica, esplicata dalla sulfamido-crisoidina, non era dovuta alla sua molecola per intero, ma ad una parte di essa e precisamente a quella avente funzione sulfamidica.

Pertanto continuando nelle loro ricerche, questi AA. ammisero che l'originaria sostanza colorante azoica, introdotta nell'organismo, per idrogenazione e rottura del legame -N=N- si scinderebbe, mettendo in libertà da una parte la frazione inattiva (triamino 1-2-4 benzene) e dall'altra la frazione attiva (p. aminofenilsulfamide):



Non era quindi il gruppo azoico, cioè la componente colorante, ma la frazione sulfamidica quella che costituiva il nucleo attivo della molecola e a cui era devoluta l'azione terapeutica.

D'altra parte ulteriori ricerche di MAYER (5) hanno dimostrato che la p. aminofenilsulfamide, formatasi nell'organismo per scissione della sulfo-crisoidina, rappresenta solo una tappa intermedia, in quanto non resterebbe come tale nell'organismo, ma, come tutte le amine aromatiche, per ossidazione, subirebbe un'ulteriore trasformazione in p. sulfamidofenilidrossilamina:



Questo nuovo derivato avrebbe dimostrato una notevole attività anche *in vitro*, di gran lunga superiore a quella dell'originaria amina, per cui, secondo l'A., sembrerebbe che fosse questa, in definitiva, la sostanza vettrice di tutta l'attività antibatterica dei sulfamidici. La sua introduzione direttamente nell'organismo rivelerebbe un'attività ridotta in quanto, per l'azione ossidante che detta sostanza esercita sull'emoglobina, trasformandola in metaemoglobina, sarebbe una piccola quantità di idrossilamina ancora non modificata che verrebbe a contatto dei germi. Invece introducendo la p. aminofenilsulfamide ancora non trasformata, è nell'interno dell'organismo che avrebbe luogo la sua scissione, ottenendosi così una messa in libertà lenta, ma continua di idrossilamina, a stretto contatto dei germi, sui quali potrebbe esplicare la sua attività, prima ancora di subire qualunque altra ulteriore trasformazione.

Nè sembra che in questo campo le ricerche abbiano dato un preciso e definitivo risultato: infatti s'è potuto constatare che non è la funzione sulfamidica (SO_2NH_2) la sola capace di rilevare proprietà chemioterapiche nelle malattie microbiche. Un'identica azione antimicrobica è posseduta anche dai solfuri e dai disolfuri, dai sulfoni e dai sulfossidi, vale a dire da nuovi composti non aventi più funzione SO_2NH_2 . Si è indotti pertanto a ritenere che l'influenza curativa di tutta questa serie di principi chimici sembri essere legata unicamente allo zolfo che, unito in vario modo a molecole organiche, conferisce loro una spiccata azione antibatterica, la quale a sua volta può essere accresciuta notevolmente ed estesa anche verso molti germi con l'aggiunta di gruppi supplementari (piridina, tiazolo, ecc.).

A) AZIONE DIRETTA SULL'ORGANISMO. — Gli AA. che si sono interessati del meccanismo d'azione dei sulfami-

dicidi, constatando la discordanza sempre rilevante tra attività *in vivo* ed *in vitro*, e tenendo presente le osservazioni che già DOMAGK aveva fatto rilevare sin dal 1935, vollero studiare il comportamento di queste sostanze in rapporto alle naturali forze di difesa che l'organismo oppone alle infezioni batteriche. In altri termini la prima questione che si cercò di risolvere fu di vedere se i sulfamidici esercitassero la loro azione favorevole sulle infezioni non agendo direttamente sui batteri, ma esaltando e rendendo per così dire iperfunzionanti i mezzi difensivi naturali dell'organismo. Ora, tenendo presente come la resistenza individuale di un organismo contro le infezioni batteriche è dovuta in proporzioni variabili al sistema reticolo-istocitario di Aschof (S. R. I.), ai leucociti ed alle numerose proprietà battericida del sangue, le ricerche di diversi AA. e le mie (6) vennero perciò dirette in questo senso. Le conclusioni a cui si è pervenuti sono le seguenti:

I sulfamidici non esercitano alcuna azione intesa come eccitamento della normale attività esplicata dalle cellule del sistema reticolo-istocitario; queste cellule, che efficacemente concorrono alla naturale difesa dell'organismo contro le infezioni, manifestano un'attività identica sia in assenza che in presenza di sulfamidici. Le funzioni del S. R. I. senza dubbio intervengono efficacemente nella lotta tra organismo e germi, ma assolutamente non si rivelano necessarie perchè i sulfamidici possano esplicare la loro attività terapeutica. Infatti il blocco più o meno completo di questo sistema praticamente non modifica le proprietà antibatteriche del medicamento.

Anche i normali processi di fagocitosi che si svolgono nell'organismo infettato non subiscono alcuna modifica per l'eventuale presenza dei sulfamidici. E' da escludere assolutamente ogni azione diretta stimolatrice aspecifica sui leucociti, sia nel senso di un aumento assoluto di essi (leucocitosi), sia nel senso di una modifica della normale formula leucocitaria.

Non viene esercitata alcuna influenza diretta sulla formazione di anticorpi specifici. Questi si formano sia in presenza che in assenza di sulfamidici, nella stessa quantità e nello stesso tempo, senza alcuna differenza praticamente apprezzabile.

D'altra parte, indipendentemente dai risultati delle ricerche sperimentali, la constatazione che è un numero limitato di germi su cui i sulfamidici agiscono, induce a ritenere che non si debba trattare di un eccitamento aspecifico di questo o quel sistema (poichè in tal caso avrebbero azione antibatterica di fronte a tutti

i germi) ma di un attacco specifico diretto contro l'agente patogeno (DOMAGK) (7).

B) AZIONE ANTICAPSULOGENETICA. — Esclusa pertanto ogni azione di stimolo indiretta e aspecifica sui naturali mezzi di difesa dell'organismo contro le infezioni batteriche, si contendono il campo numerose teorie le quali, pur essendo concordi nell'ammettere un'azione diretta dei sulfamidici sui germi, arrivano alle conclusioni più opposte e più disparate circa l'intimo meccanismo con cui i germi sono influenzati dai chemioterapici.

Enumero di queste teorie le più importanti, lasciando per ultima quella che secondo molti AA. stranieri e per mie ricerche personali (8) è da ritenersi la più verosimile.

LEVADITI, VAISMAN e KRASSNOFF (9) con una serie di ricerche, di cui la prima del 1935, sono pervenuti ad una concezione veramente interessante circa il meccanismo d'azione di queste sostanze. Essi non ammettono che la « distruzione *in vivo* dello streptococco negli animali trattati sia un fenomeno identico alla batteriocidia che un antisettico qualunque realizza nel tubo da saggio ». Questo non solo per la complessità in sé dei processi che presidono alla devitalizzazione dei germi nell'organismo vivente, ma anche per altri due motivi: 1) mentre oltre alla funzione sulfamidica, anche altre funzioni (f. sulfone, sulfosside, solfuro, tiofenolo, ecc.) rivelano le loro proprietà terapeutiche *in vivo*, nessuno dei composti, supporto di queste funzioni, può dar luogo alla formazione di p. aminofenilsulfamide, con la quale solamente si è potuta dimostrare una azione batteriostatica *in vitro*; 2) in secondo luogo la p. aminofenilsulfamide, ritenuta appunto batteriostatica *in vitro*, non agisce in maniera più efficace (anzi secondo LEVADITI è vero il contrario) quando invece di essere somministrata per bocca e per via sottocutanea, la s'innetta nella cavità peritoneale del topino, a contatto stesso con i germi, dunque nelle condizioni in cui l'azione microbicida dovrebbe manifestarsi al massimo.

Quindi, pur riconoscendo che l'attività dei composti sulfamidici sia molto complessa, LEVADITI e collaboratori sostengono che la loro azione più importante è quella che si esplica sulla capsulogenesi. Nella lotta che si stabilisce tra i mezzi di difesa dell'organismo da una parte ed i germi dall'altra, è su questi ultimi che la droga agirebbe diminuendone o sopprimendone il potenziale capsulogeno, privando cioè i germi di quello

che secondo LEVADITI rappresenta il miglior mezzo di difesa contro i fagociti: la capsula. Vale a dire, mentre nelle infezioni in cui non si fanno agire i sulfamidici, i batteri, moltiplicandosi nell'organismo infetto e circondandosi di un'efficiente capsula, possono efficacemente difendersi contro i leucociti (la fagocitosi si arresterebbe alla prima fase, quella di « accollamento » dei germi intorno ai fagociti, senza successivo inglobamento), in presenza del sulfamidico invece i germi, privati della capsula, cioè della loro corazza di difesa, diventano facilmente preda dei leucociti (alla fase di accollamento qui seguirebbe quella di inglobamento).

Quindi pure ammettendo un'azione diretta del sulfamidico sui germi, diminuendo cioè o sopprimendo il loro potenziale capsulogeno, è in ultima analisi all'organismo e precisamente all'apparato difensivo fagocitario che è devoluto secondo l'A. il proseguimento della lotta intrapresa contro il germe.

L'ipotesi è veramente molto seducente e non è mancata una ampia dimostrazione sperimentale al riguardo, servendosi come germe specie del pneumococco, così chiaramente capsulogeno. La compagine cellulare di questo diplococco è costituita da due distinti antigeni: uno formato da proteine dal punto di vista immunologico eguali in tutti i pn. e rappresentato in prevalenza dal corpo batterico; l'altro, formato da carboidrati diversi per ciascun tipo di pn., e contenuto nella capsula. Dal punto di vista chimico questi carboidrati sono dei polimeri di acidi organici derivati dagli esosi; ogni tipo di pn. ha un carboidrato specifico suo proprio: ora sarebbe proprio questo, raccolto nella capsula, che eserciterebbe la nota azione protettiva contro la fagocitosi e rappresenterebbe l'indice stesso della virulenza del germe, conferendo al pn. le caratteristiche della forma S virulenta; la disponibilità ridotta o addirittura l'assenza del carboidrato specifico caratterizzerebbe invece la forma R a virulenza notevolmente ridotta.

Dipendendo perciò la virulenza del germe dalla più o meno abbondanza del carboidrato specifico e quindi del potenziale capsulogeno, i medicamenti sulfurati interverrebbero — secondo LEVADITI — ostacolando la sintesi della sostanza capsulare. In che cosa consiste precisamente questo ostacolo, non è possibile dirlo: « il medicamento agisce sugli enzimi o sui catalizzatori che assicurano questa sintesi? Modifica la costituzione chimica delle materie prime, glucidi, che l'organismo fornisce per la formazione delle capsule? ».

Certa cosa è che il preparato sulfamidico, agendo

direttamente, sui germi o indirettamente, modificando il mezzo interno cioè l'essudato peritoneale, ostacola l'attività capsulogenetica dei diplococchi, inibendo la formazione della capsula che dovrebbe proteggere i germi dall'inglobamento. Allora, privati della corazza di protezione, il processo di fagocitosi non si arresterebbe alla fase di attaccamento, ma, con l'inglobamento e la distruzione dei batteri, porterebbe alla sterilizzazione microscopica dell'essudato peritoneale.

Senonchè non tutti gli AA. sono d'accordo con LEVADITI; risultati differenti hanno ottenuto COLEBROOK e KENNY (10), WOLFF e JULIUS (11), SCANGA (8), ecc. Oltre a questi risultati sperimentali contrari, si fanno all'ipotesi di LEVADITI anche le seguenti osservazioni:

I sulfamidici agiscono favorevolmente anche in quei casi in cui si tratta di processi infettivi provocati da germi incapaci di circondarsi di capsula: per es. meningococco, gonococco, bacillo del tifo.

L'azione terapeutica del medicamento è limitata ad un dato numero di germi, alcuni dei quali sono come abbiamo già visto non capsulogeni; non dovrebbe invece detta azione manifestarsi verso tutti i germi, in cui esiste un'attività capsulogenetica? Se la capsula rappresenta la corazza di protezione dei germi contro i mezzi di difesa dell'organismo, contro tutti questi germi, in quanto capsulogeni, i sulfamidici dovrebbero agire esplicando la loro attività di blocco sulla capsulogenesi.

C) AZIONE ANTITOSSICA. — Secondo questa teoria, ormai quasi del tutto abbandonata, il sulfamidico sotto l'influenza delle cellule dell'organismo, che lo fissano, o forse nel complesso nucleo-citoplastico delle cellule stesse, darebbe luogo ad un principio effettivamente attivo, forse un composto proteo-sulfurato. A misura che viene elaborato questo principio avrebbe, tra le altre funzioni, quella di neutralizzare e distruggere le tossine che i germi producono, in particolare le emolisine e le leucocidine.

In conclusione i sulfamidici eserciterebbero un'azione di blocco sulla tossigenesi batterica, per cui, con la distruzione di un mezzo efficace di resistenza di cui i germi dispongono, si mette l'organismo in condizione di poter superare l'infezione. LEVADITI e MEYER sono fra i sostenitori di questa teoria, ma ormai sono molte le obiezioni apportate da altri AA. GROSS, COOPER e LEWIS (12) dimostravano infatti che il Prontosil non aveva alcuna azione inibitrice sulle emolisine streptococciche; HUNTINGTON (12) trovava che concentrazioni

uguali o più alte di quelle che si possono raggiungere in clinica umana, anche con somministrazioni massive di sulfamidici, non esercitavano alcun effetto sulle fibrinolisine emolisine ed emotosine streptococciche. Identici risultati otteneva recentemente anche MELLON (13):

D) AZIONE ANTIENDOTOSSICA. — E' un'ipotesi che è stata avanzata per spiegare il meccanismo d'azione dei sulfamidici p. es. nelle infezioni di gonococco, meningococco, bacillo di Aertryck, ecc. Poichè nelle infezioni provocate e mantenute da questi germi bisogna prendere in considerazione anche le endotossine che vengono elaborate dai batteri, si è pensato ed alcuni AA hanno anche dimostrato, che i sulfamidici esercitassero una netta azione antiendotossica. Allo stato attuale però non può dirsi se si tratta di un'azione diretta, per blocco dei proteidi costituenti queste endotossine, o di un'azione indiretta, per il tramite dei leucociti.

D'altra parte mentre alcuni preparati sulfamidici si sarebbero dimostrati capaci di mantenere in vita dei topini inoculati con dosi mortali di endotossine batteriche, il fatto non è stato confermato inoculando streptococchi uccisi con il calore o meningococchi uccisi con la formalina (13). Pertanto si ritiene in complesso problematica e comunque molto insignificante quest'azione.

E) AZIONE BATTERIOSTATICA. — E' quella che attualmente sembra essersi di più avvicinata alla soluzione del problema, sebbene non si sia chiarito l'intimo meccanismo con cui queste sostanze si oppongono alla capacità di moltiplicazione dei batteri, rendendoli più vulnerabili alla fagocitosi ed agli altri mezzi di difesa dell'organismo.

Dopo che TRÉFOUËL, NITTI e BOVET dimostrarono che la parte attiva dei sulfazoiici era il nucleo benzenico, supporto della funzione sulfamidica, e che pertanto la sulfocrisoidina era inattiva *in vitro* in quanto la messa in libertà della p. aminofenilsulfamide, unica parte attiva del medicamento, avveniva solamente nell'organismo, molti furono gli AA. che studiarono il comportamento di queste sostanze di fronte ai germi, nei tubi di saggio e, se nella maggioranza furono d'accordo nell'ammettere un'azione batteriostatica, formularono invece ipotesi diverse circa la natura di questa batteriostasi e circa il vero ruolo giocato dal sulfamidico in quest'azione di ostacolo sulla moltiplicazione batterica.

COLEBROOK, KENNY, BUTTLE e O'MEARA (10), (14), fin dal 1936 hanno dimostrato in maniera netta e de-

finitiva un'evidente azione batteriostatica della droga, purchè si avverino due condizioni essenziali: concentrazioni sufficienti del medicamento, piccolo numero di germi presenti nel mezzo di cultura. Non si avrebbe un'inibizione completa della crescita dei germi, ma ne verrebbe ritardato sensibilmente lo sviluppo. FINKLESTON-SAYLISS, PAINE e PATRICK (15) parlano addirittura di una fase iniziale di stimolazione della crescita batterica, in presenza del sulfamidico; tale affermazione però non è stata confermata. Sembra invece accertato che la droga agisca meglio su germi virulenti (NITTI, BOVET, DEPIERRE) (16), (17), il che ha la sua riconferma del resto *in vivo*, nel fatto che l'infezione virulenta del topino è favorevolmente influenzata, mentre talvolta non lo è affatto l'infezione da germi meno virulenti, e che, in clinica umana, il medicamento agisce meglio nelle infezioni acute che in quelle croniche.

WOLF e JULIUS (11) ritengono che i sulfamidici agiscano sui batteri *in vitro*, quando essi si siano riprodotti nel mezzo di cultura contenente la droga un certo numero di volte (circa 8) in un intervallo minimo di tempo. Se infatti il processo di riproduzione si fa troppo lentamente, i batteri non subiscono affatto l'influenza del medicamento; viceversa qualunque cosa renda più facile lo sviluppo e la crescita dei germi, p. es. la presenza di sangue nel mezzo di cultura, influenzerà favorevolmente l'azione del sulfamidico. I citati AA. hanno trovato anche loro che è necessario, perchè la droga possa agire efficacemente, che il numero dei germi insemnati sia molto piccolo: l'inseminamento di un numero troppo grande di batteri fa sì che essi siano sin dall'inizio talmente abbondanti che 8 generazioni non sono più possibili ed allora verrebbe a mancare l'azione di perturbamento sulla moltiplicazione.

Recentemente si è cercato d'attribuire l'azione antibatterica esercitata dai sulfamidici ad una qualche *interferenza negativa da essi esercitata sul metabolismo dei germi*. Trattasi d'inibizione di speciali enzimi batterici o di blocco di qualche « ricettore nutritivo » del germe, in modo che questo diventi incapace d'assimilare le sostanze indispensabili per la sua nutrizione ed il suo accrescimento? Pensando che i sulfamidici possano agire privando appunto i germi di un *quid necessario alla loro nutrizione*, vari AA. studiarono il metabolismo dei germi nelle culture, cercando di trovare questo *quid* che viene sottratto dalla droga alla normale attività metabolica dei batteri.

WOODS (18) ritrovò tale principio nell'acido p. aminobenzoico: questa sostanza infatti aggiunta in dosi progressive nei mezzi culturali contenenti il sulfamidico ne annullava l'effetto antibatterico; come pure la simultanea somministrazione nel topino di sulfamidico e di acido p. aminobenzoico annullava l'effetto curativo della droga. L'interdipendenza tra l'azione del medicamento e quella del metabolite appariva — secondo WOODS — evidente. L'acido p. aminobenzoico sarebbe necessario per lo sviluppo dei germi e si trova in varie dosi nei materiali delle culture; esso avrebbe una azione antibatteriostatica; resta a vedere se nell'organismo i fatti hanno lo stesso svolgimento.

STAMP (19) ha rivolto pure lui le ricerche in questo senso ed ha trovato che è possibile separare da culture in brodo di streptococchi emolitici una sostanza anch'essa capace di paralizzare l'azione batteriostatica dei sulfamidici, ma non si tratterebbe dell'acido p. aminobenzoico trovato da WOODS. Il principio antibatteriostatico — secondo STAMP — sarebbe costituito da una miscela di sostanze di natura non proteica, di peso molecolare relativamente basso, contenente una piccola quantità di carboidrati, che esplica la sua attività anche alla diluizione di 1:1 milione, resistente al calore, agli acidi diluiti e agli alcali.

LOCKE (12) e MELLON (13) hanno osservato che i sulfamidici rendono inattivo l'enzima della catalasi esercitano un'azione anticatalitica. Tale azione è rinforzata p. es. dai raggi ultravioletti e consiste nell'inibire la formazione del perossido d'idrogeno metabolico dei germi, permettendo l'accumulo di esso nelle culture fino a tassi tali da determinare effetti batteriostatici comparabili a quelli che si ottengono aggiungendo direttamente nelle culture perossido d'idrogeno in quantità sufficiente per ottenere una netta azione batteriostatica.

Questi AA. pertanto riportano il fenomeno a quanto avviene in seno ai tessuti ed ai liquidi organici dell'organismo ospite. In tali casi i sulfamidici ossidandosi e perciò aumentando il loro potere anticatalitico, eserciterebbero la nota azione inibitrice sulla catalasi; il perossido d'idrogeno che man mano si accumula nei mezzi organici o colturali riduce sempre più la capacità di moltiplicazione dei germi, modificandone eventualmente anche la virulenza.

Quest'ipotesi spiegherebbe anche il così detto « fenomeno tardivo » di cui si è parlato prima: essendo necessaria la presenza nei mezzi organici o colturali di una certa quantità di perossido d'idrogeno perchè si

possa avere la nota azione batteriostatica, è logico che le prime generazioni di germi avranno uno sviluppo quasi normale non avendosi ancora un accumulo apprezzabile di H_2O_2 nei mezzi. Invece l'azione batteriostatica si manifesterà in pieno quando i germi si saranno riprodotti un certo numero di volte (8 volte secondo WOLFF e JULIUS) con conseguente sufficiente accumulo di H_2O_2 .

Come si deduce da quanto ho esposto, allo stato attuale delle nostre conoscenze non si può affermare con una certa sicurezza quale sia veramente il meccanismo d'azione dei sulfamidici. Esclusa quasi concordemente ogni azione indiretta di essi per il tramite delle forze difensive dell'organismo, l'azione batteriostatica diretta è quella che bisogna prendere in più seria considerazione. Le nostre conoscenze attuali non ci permettono però di poter affermare ancora come effettivamente si esplichino questa azione d'arresto sulla moltiplicazione batterica.

In quanto all'organismo ospite, esso interverrebbe attivamente durante tutto il processo di guarigione dell'infezione, in un primo tempo trasformando il medicamento e regolandone il ritmo della sua eliminazione, ed in un secondo tempo assicurando con i mezzi naturali di difesa di cui dispone la distruzione dei germi, la cui attività di crescita è stata paralizzata dal sulfamidico. L'esito della terapia con i composti azoici sarebbe pertanto la risultante di una duplice azione; attività batteriostatica (1) esplicata dal medicamento e potenziale difensivo dell'organismo.

(1) Classificabile come antigermicida (antisettica?) del rimedio, meglio se congiunta ad una scarsa tossicità per l'organismo umano, la quale nelle abituali dosi terapeutiche ne lasci libera la potenza spontanea difensiva umorale, come si tende ad ottenere coi sulfamici e metiltiazolici di recente introduzione, anche autarchica.

D. F.

BIBLIOGRAFIA

- 1) DOMAGK G.: « Dtsch. Med. Wsch. », 7, p. 2151, 1935.
- 2) TRÉFOUËL J., NITTI F. e BOVET D.: « C. R. Soc. Biol. », 120, 1935.
- 3) FOURNEAU E., TRÉFOUËL J., NITTI F. e BOVET D.: « C. R. Soc. Biol. », 122, p. 258, 1936.
- 4) TRÉFOUËL J., NITTI F. e BOVET D.: « Presse Méd. », 45, 1937.
- 5) MAYER R. L.: « Biol. Méd. », supplemento 1937, 27, p. 45. Citato da RAVINA e MAIGNAN in « Presse Méd. », 27, p. 315, 1940.
- 6) SCANGA F.: « Rend. Ist. San. Pubbl. », 3, 1940 (in corso di stampa).
- 7) DOMAGK G.: « Dtsch. Wschr. », 107, p. 797, 1938.
- 8) SCANGA F.: « Rend. Ist. San. Pubbl. », 4, 1940 (in corso di stampa).
- 9) LEVADITI C. e VAISMAN A.: « Presse Méd. », 43, p. 2097, 1935. — Id.: « C. R. Soc. Biol. », 120, p. 1077, 1935. — Id.: « C. R. Soc. Biol. », 205, p. 1108, 1937. — Id.: « C. R. Soc. Biol. », 128, p. 463, 1938. — LEVADITI C., VAISMAN A. e KRASSNOFF D.: « C. R. Soc. Biol. », 127, 1938. — Id.: « Ann. Inst. Past. », 62, p. 36, 1939. — LEVADITI C.: « Paris Méd. », 10, p. 189, 1938.
- 10) COLEBROOK L. e KENNY M.: « Lancet », 1, p. 1279, 1936. — Id.: « Lancet », 2, p. 1319, 1936.
- 11) WOLFF L. e JULIUS H.: « Ann. Inst. Past. », 62, p. 616, 1939.
- 12) Citato da FINDLAY G. M. in « Recent advances in Chemotherapy », J. A. Churchill Ltd, London, 1939.
- 13) MELLON R.: « Europe Méd. », 4, 1939.
- 14) COLEBROOK L., BUTTLE G. e O'MEARA R.: « Lancet », 2, p. 1323, 1936.
- 15) FINKLESTONE-SAYLIS H., PAINE C. G. e PATRICK L. B.: « Lancet », 1, p. 792, 1937.
- 16) NITTI F. e BOVET D.: « C. R. Soc. Biol. », 119, p. 1277, 1935.
- 17) NITTI F., BOVET D. e DEPIERRE F.: « C. R. Soc. Biol. », 110, p. 349, 1938.
- 18) WOODS: « Le Forze Sanitarie », 14, p. 37, 1940 (D. Ferraro).
- 19) STAMP T. C.: « Lancet », 2, p. 10, 1939.

59636



~~STAMP~~

